

# Quinoline誘導体のChichibabin反応並びにその合成研究

著者	根本 英雄
号	63
発行年	1971
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15676">http://hdl.handle.net/10097/15676</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      ね                      もと                      ひで                      お  
根                      本                      英                      雄

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      6                      3                      号

学位授与年月日                      昭 和 4 7 年 2 月 2 3 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目                      Quinoline 誘 導 体 の Chichibabin  
反 応 並 び に そ の 合 成 研 究

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員   教 授   亀   谷   哲   治   教 授   岡   野   定   輔

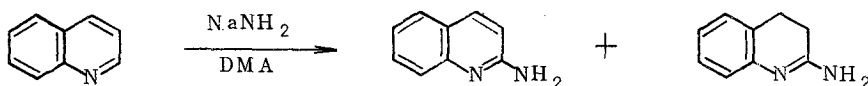
教 授   加   藤   鉄   三

## 論文内容要旨

Quinoline 骨格を有する天然物のほとんどはその 2 位に置換基を有するものであり、また 2 位に置換基を持つ quinoline 誘導体の合成化学分野における重要性は非常に大きいことなどを考慮し、2 位に置換基を有する quinoline 誘導体の合成について研究した。

まず quinoline 誘導体の 2 位にあとから置換基を導入する方法として古くから知られている Chichibabin 反応について検討した。本反応は 1914 年に Chichibabin によつて発見され、主に heterocyclic base に対する metal amide の作用によつて各種アミノ誘導体の合成に用いられている。使用されている溶媒は主に液体アンモニアであるが、pyridine に対してはわずか 30% の収率でしか 2-aminopyridine を与えていないので、液体アンモニアの代わりに dimethylaniline を使用したところ、高収率で 2-aminopyridine を得たと Schering は報告している。そこで著者はこの dimethylaniline (以下 DMA とする) の特殊な溶媒効果を検討する目的で quinoline について DMA 中 sodium amide にて Chichibabin 反応を行なつたところ、2-aminoquinoline とともに従来の Chichibabin 反応では知られていなかった成績体である 2-amino-3,4-dihydroquinoline が得られ

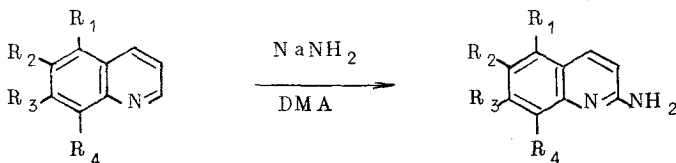
Chart 1

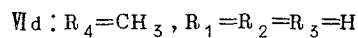
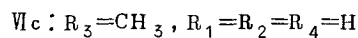
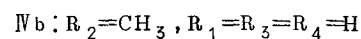
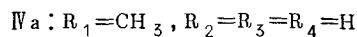
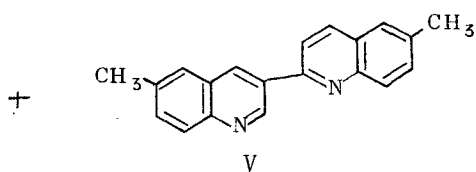
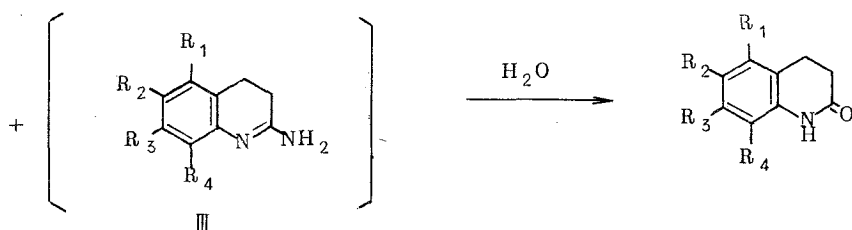
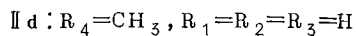
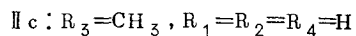
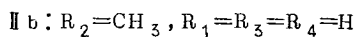
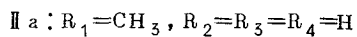
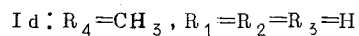
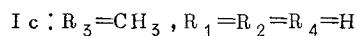
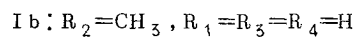
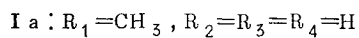


た。この事実は前記の DMA の溶媒効果とあわせて興味ある事実と考え、本反応の一般性と生成機構を解明するために種々の quinoline 誘導体について検討した。

まず 5-, 6-, 7-および 8-methylquinoline について前記同様の条件下 DMA 溶媒中 sodium amide にて Chichibabin 反応を検討したところ、Ia からは IVa, Ib からは IIb, IVb および V, Ic からは IVc, さらに Id からは IIc および IVc がそれぞれ得られた。このように 5-, 6-, 7-および 8-methylquinoline のいずれの場合においても相当する 2-amino-3,4-dihydroquinoline 体の得られることが判明したのでつぎにその生成機構について検討した。

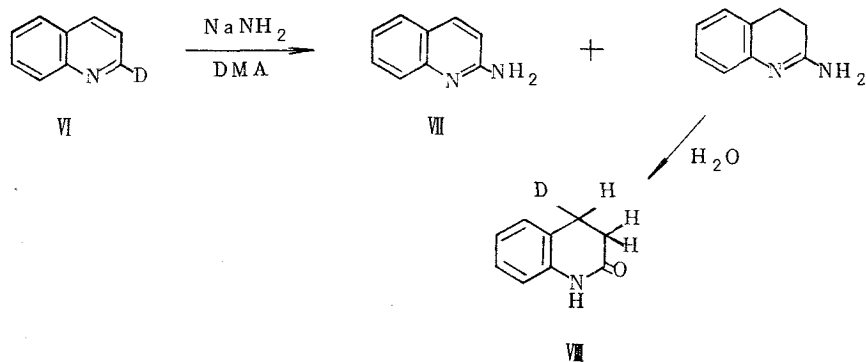
Chart 2





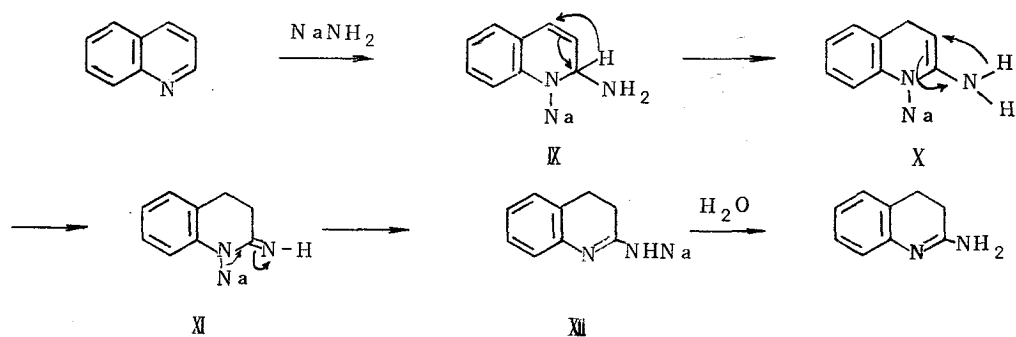
常法により製した2-deuterioquinoline (Ⅵ)をDMA中sodium amide によるChichibabin 反応に付し2-aminoquinoline(Ⅶ)とともに4-deuterio-3-hydrocarbostyri1 (Ⅷ)を得た。従つて2-amino-3,4-dihydroquinolineの生成

Chart 3



機構として、まず sodium amide の quinoline への付加による  $\text{IX}$  の生成、続いて  $\text{IX}$  の double

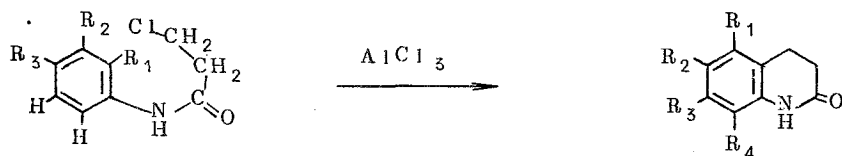
Chart 4



bond の allyl 転位による  $\text{X}$  の生成、これから  $\text{X}$  および  $\text{XII}$  を経て 2-amino-3,4-dihydroquinoline を与えたものと考えられる。

つぎに 2-, 3- および 4-( $\beta$ -chloropropionylamino)-toluene ( $\text{XIII a}$ ,  $\text{XIII b}$  および  $\text{XIII c}$ ) の Friedel-Crafts 反応による各種 3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体の合

Chart 5



$\text{XIII a} : \text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$

$\text{XIV a} : \text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

$\text{XIII b} : \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$

$\text{XIV b} : \text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

$\text{XIII c} : \text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

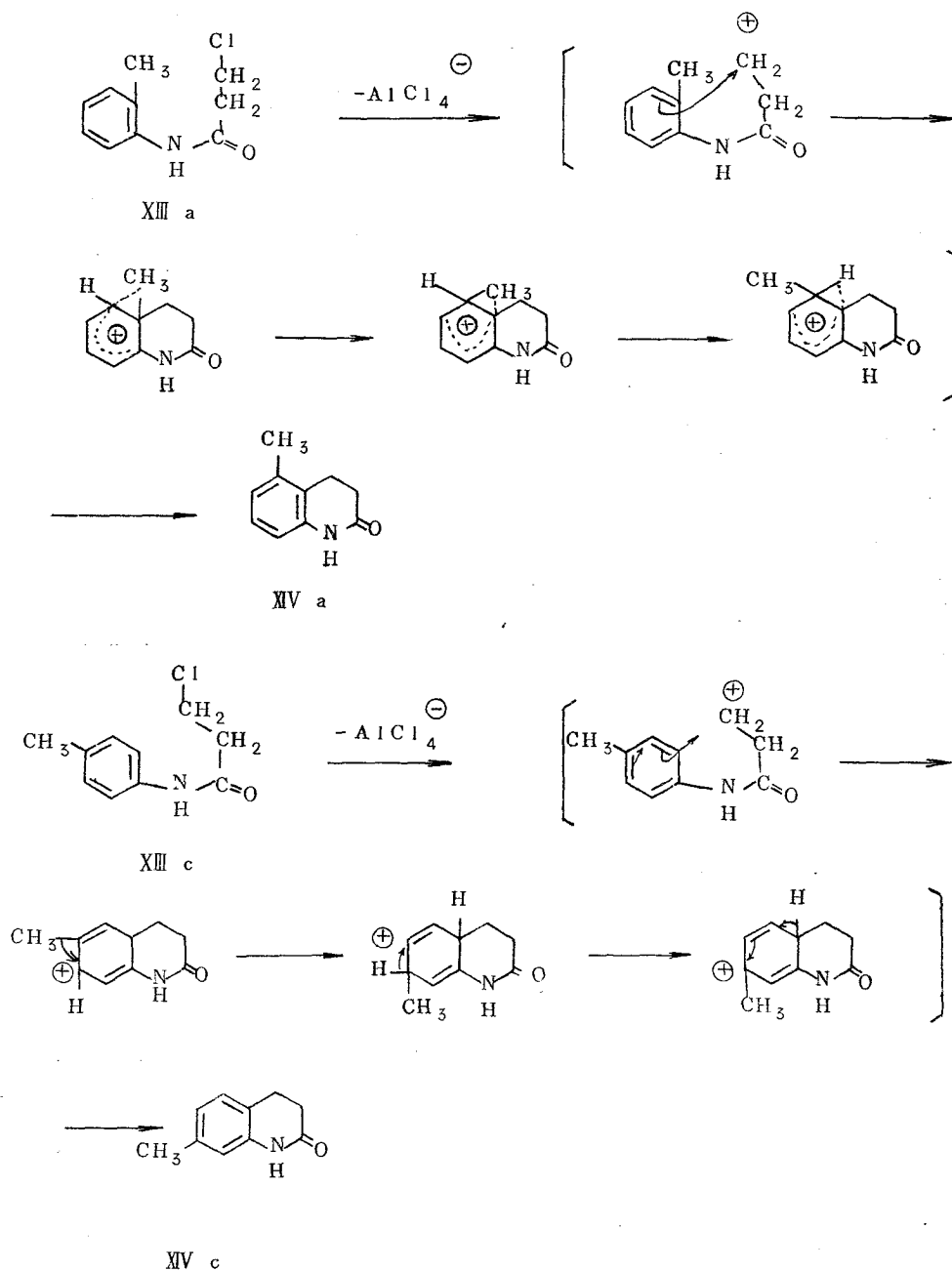
$\text{XIV c} : \text{R}_3 = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$

$\text{XIV d} : \text{R}_4 = \text{CH}_3, \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$

成を検討した。化合物  $\text{XIII a}$  から化合物  $\text{XIV a}$  と化合物  $\text{XIV d}$  を、化合物  $\text{XIII b}$  から化合物  $\text{XIV c}$  を、化合物  $\text{XIII c}$  からは同じく化合物  $\text{XIV c}$  をそれぞれ得た。このことより化合物  $\text{XIII a}$  と  $\text{XIII c}$  への Friedel-Crafts 反応においては methyl 基が転位していることが明らかとなつた。Meyer 等は上記化合物  $\text{XIII a}$ ,  $\text{XIII b}$  および  $\text{XIII c}$  について同様反応を試み、 $\text{XIII a}$  から  $\text{XIV d}$ ,  $\text{XIII b}$  から  $\text{XIV a}$  と  $\text{XIV c}$ ,  $\text{XIII c}$  からは  $\text{XIV b}$  をそれぞれ得たと報告しており Meyer 等の報告の訂正を行なつた。

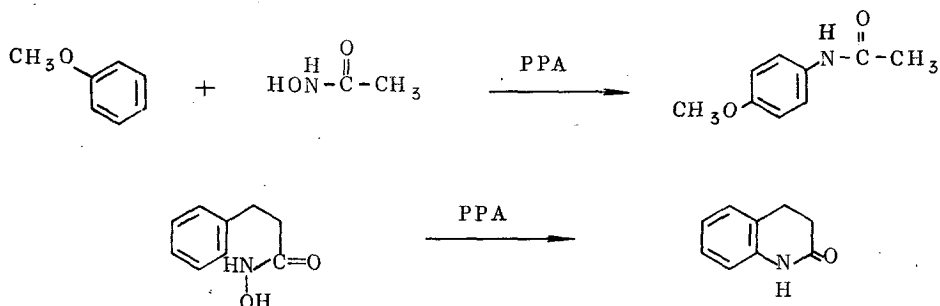
化合物 XIII a および XIII c の Friedel-Crafts 反応中の転位の機構については Chart 6 のように考察した。

Chart 6



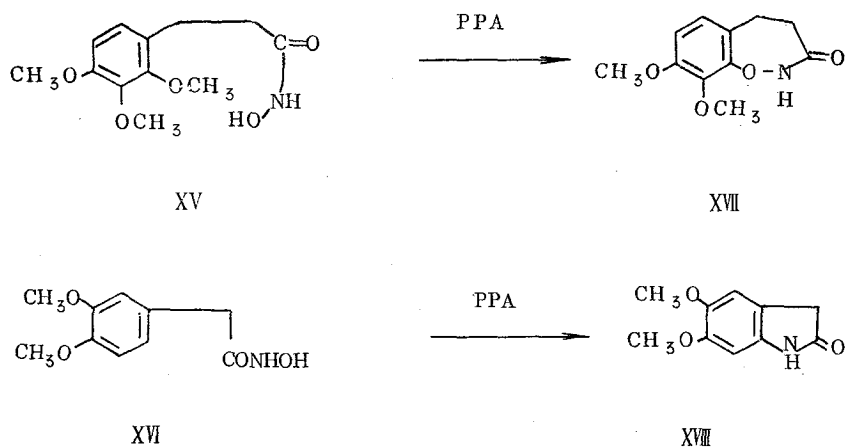
最近 Wassmundt 等は hydroxamic acid と芳香族化合物とを混合し熱時 polyphosphoric acid で処理したところ芳香族化合物の acylamide 誘導体を得たと報告している。すなわち aceto hydroxamic acid と anisole から *p*-acetamide を得、また hydrocinna mo hydroxamic acid からは 3,4-dihydrocarbostyrl を得ている。

Chart 7



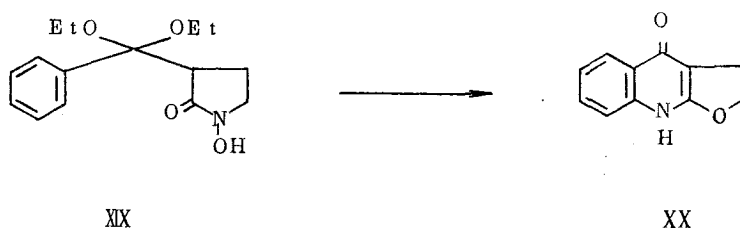
そこで著者は hydroxamic acid を利用して quinoline 骨格並びに oxindole の合成を検討したところ、新しい furanoquinolone 骨格の合成法の開拓に成功した。すなわち 3-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-propionohydroxamic acid (XV) および 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-aceto hydroxamic acid (XVI) を熱時 polyphosphoric acid で処理したところ、前者からは 4,5-dihydro-3-oxo-[2H]-1,2-benzoxazepine (XVII) を得、後者からは 5,6-dimethoxyoxindole (XVIII) が得られた。

Chart 8



つぎに本反応の応用として 3-( $\alpha$ -diethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-hydroxy-2-ketopyrrole (XX) についても同様な条件下熱時 polyphosphoric acid と処理したところ 2,3,4,9-tetrahydro-4-oxofuro[2,3-b]quinoline (XX) が得られた。このことによつて hydroxamic acid の合成化学への応用の可能性がさらに広げられたものと考えられる。

Chart 9



以上 2 位に置換基を持つ quinoline 誘導体の合成法として Chichibabin 反応による 2-amino-3,4-dihydroquinoline 誘導体の合成, Friedel-Crafts 反応による各種 3,4-dihydrocarbostryl 誘導体の合成および各種 hydroxamic acid 誘導体の polyphosphoric acid による閉環反応で furanoquinolone 誘導体の合成等を検討し興味ある結果を得た。



## 審 査 結 果 の 要 旨

自然界に存在するキノリンアルカロイドのほとんどはキノリン骨格の2位に置換基を有するものであり、また各種キノリン誘導体を合成する際にキノリン骨格の2位に置換基を導入することが重要な場合が多い。以上のことを考慮してキノリンの2位に置換基を有する誘導体の合成を検討した。

まずキノリンの2位にアミノ基を導入する方法としてかなり古くから知られているChichibabin反応があるが、著者は本反応の溶媒効果を検討したところ各種キノリン誘導体についてdimethylaniline溶媒中のChichibabin反応において2-amino-3,4-dihydroquinoline誘導体が得られるという実験結果を得た。このことはChichibabin反応の新たな可能性を示すものであり、その意義は大きいものと思われる。すなわち従来のアミノ化と還元を一挙に行なう方法として有用であると思われる。

つぎに各種 $\beta$ -chloropropionylaminotolueneのFriedel-Crafts反応を応用して各種3,4-dihydrocarbostrylの合成を検討したところbenzene核上のmethyl基が転位するという結果を得た。このことより容易に入手できる4-( $\beta$ -chloropropionylamino)-tolueneを原料として合成でき、その合成化学上の意義は大きいと思われる。

最後にhydroxamic acid誘導体を用いてfuranoquinoloneの合成に成功した。従来hydroxamic acidの合成化学への応用の例は少なく、比較的容易にhydroxamic acidが得られるようになった現在、benzene核上に直接amide基を導入する方法としてその応用例を開拓することは非常に意義深いものと思われる。特に著者の場合3-( $\alpha$ -diethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-hydroxy-2-ketopyrroleをpolyphosphoric acidで処理することにより転位を伴って一挙に2,3,4,9-tetrahydro-4-oxo-furo[2,3-b]quinolineを得ており、この種の化合物の合成法としては大きな意義を持つと思われる。

以上のように本論文は各種キノリン誘導体の合成方法について検討し、いくつかの新知見を与えたもので学位論文として価値あるものと認める。